

SINDROM HEMOLITIK UREMİK DI BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK FKUI-RSCM JAKARTA

Taralan Tambunan*, Partini P. Trihono*, Sudung O. Pardede*

ABSTRACT

HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN THE DIVISION OF PEDIATRIC FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF INDONESIA – CIPTO MANGUNKUSUMO HOSPITAL JAKARTA

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is defined by the triad of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure (ARF) that develop acutely in an otherwise healthy child. It is one of the most common causes of ARF in children and carried high mortality. Within the period of ten years (January 1980 – December 1987) we retrospectively reviewed 9 cases of HUS out of 25.309 cases hospitalized at the same period, consisting of 5 males and 4 females, age ranged between 1 – 12 years (mean age: 7.1 years). Only one case was below 5 years, the rest have ages of 5 years or more. Prodromal illness detected in our cases included fever (8 cases); vomiting (5 cases) and diarrhea (4 cases), one of them with bloody diarrhea. Noteworthy presenting clinical features included fever and pallor that were detected in all cases, bleeding (5 cases), hepatomegaly (5 cases), neurologic deficit such as drowsiness, lethargy and seizures (4 cases) and oliguria (7 cases). All cases showed hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal insufficiency on laboratory investigation. Metabolic acidosis was detected in 8 cases, proteinuria and hematuria was found in 8 and 5 cases consecutively. The results of treatment were not fully satisfactory. Four out of 5 cases who underwent intermittent peritoneal dialysis died. Based on clinical profile, prevalence, age distribution and outcome of the disease with relatively high mortality we come to the conclusion that our cases were classified as atypic or sporadic type, strictly different from cases reported from the literature such as Argentina or Northern part of India which usually present the clinical profile of epidemic type with a better prognosis.

PENDAHULUAN

Sindrom hemolitik uremik (SHU) merupakan sindrom klinik yang ditandai dengan trias gejala: Anemia hemolitik mikroangiopati, trombositopenia dan gagal ginjal¹, kadang-kadang disertai gejala demam dan gangguan neurologik (gejala pentad). Dalam kepustakaan luar negeri SHU dilaporkan sebagai penyebab timbulnya gagal ginjal akut pada bayi dan anak². Sindrom ini bersifat endemik pada

banyak negara seperti Argentina, negeri Belanda, Afrika Selatan, India dan berbagai daerah di Amerika Serikat³.

Secara garis besar, SHU di klasifikasikan dalam dua bentuk klinik yaitu bentuk tipikal (epidemik) dan atipikal (sporadik). SHU tipe epidemik sering dihubungkan dengan infeksi oleh mikroorganisme yang tergolong *Shiga-like toxin-producing organism*, sedangkan tipe sporadik – dihubungkan dengan infeksi

* Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

berbagai etiologi seperti faktor keturunan (autosom resesif dan autosom dominan), obat-obatan dan berbagai zat tertentu⁴. Tipe epidemik dilaporkan jarang terdapat pada ras kulit berwarna dibandingkan dengan ras kulit putih⁵.

Di Indonesia, angka kejadian dan perangai klinik serta prognosis SHU belum banyak dilaporkan. Tulisan ini memaparkan profil SHU di Bagian Ilmu Kesehatan Anak (IKA) FKUI-RSCM dalam kurun waktu 10 tahun (1988-1997).

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Dalam periode 10 tahun (Januari 1988 – Desember 1997) telah dilakukan penelusuran seri kasus secara retrospektif terhadap kasus-kasus yang dirawat di Bagian IKA RSCM-FKUI Jakarta. Data yang dipergunakan ialah data sekunder yang diambil dari rekam medik. Di antara 25.309 pasien yang dirawat pada periode tersebut didapatkan 9 kasus yang memenuhi kriteria diagnostik SHU atas dasar gejala trias berupa anemia hemolitik mikروangiopati (pada sedian apus darah perifer ditemukan berbagai bentuk fragmentosit dari sel darah merah), trombositopenia (hitung trombosit kurang dari 150.000/ μ l) dan gagal ginjal akut (penurunan faal ginjal yang mendadak yang ditandai dengan peningkatan sisa metabolisme protein seperti ureum dan kreatinin, dengan atau tanpa oliguria/anuria). Peningkatan kadar ureum sebesar 80 mg (40 mg urea nitrogen) atau lebih, hematuria (eritrosit > 5 /LPB) dan proteinuria kualitatif +2 atau lebih dianggap sebagai bukti adanya kerusakan

ginjal⁶. Kasus-kasus yang hanya menunjukkan 1 atau 2 gejala trias tersebut tidak dimasukkan dalam laporan seri kasus ini.

Gejala prodormal berupa demam, muntah, diare, diare berdarah, sakit kepala dicatat pada lembaran penelitian yang telah disediakan. Demikian juga gejala klinik lain yang menyertai gejala trias SHU seperti demam, gangguan neurologik berupa kejang atau kesadaran menurun, hipertensi dan lain sebagainya juga dicatat dengan seksama.

Pengobatan umumnya bersifat suportif, sebagian besar kasus mendapat berbagai jenis antibiotik atas indikasi. Pemberian plasma, transfusi sel darah merah dan dialisis peritoneal dilakukan pada beberapa kasus sesuai dengan indikasi klinis. Biopsi ginjal tercatat dilakukan pada dua kasus. Data klinik dasar dan data laboratorium dilaporkan secara deskriptif.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Angka kejadian

Berdasarkan data yang diperoleh dari rekam medik di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM dalam kurun waktu sekitar 10 tahun (Januari 1988 – Desember 1997) didapatkan 9 kasus SHU seperti yang tertera pada Tabel 1, terdiri dari 5 orang anak laki-laki dan 4 orang anak perempuan dengan kisaran umur antara 1 sampai 12 tahun (rerata 7,1 tahun).

Tabel 1. Data Dasar 9 Pasien SHU.

NO	NAMA	SEX	UMUR (thn)	PERIODE SAKIT	GEJALA PRODORMAL	LAMA PRODORMAL (hari)	TATALAKSANA	LAMA SAKIT (hari)	KEADAAN AKHIR
1.	TA	P	10	1998	- demam - sefalgia - muntah - pucat	3	Antibiotik PRC FFP * dialisis	56	Meninggal
2.	J	L	9	1991	- demam - muntah - ikterus - sakit perut	6		10	Pulang
3.	NW	P	9	1991	- demam - batuk-pilek - muntah	7	PRC FFP	10	Pulang
	NW	P	11	1993	- demam - pucat - muntah - diare	4	Antibiotik	13	Pulang
4.	H	L	12	1992	- demam - sakit perut - ikterus - kesadaran menurun	10	Antibiotik Steroid * dialisis	6	Meninggal
5.	RP	L	7	1993	- demam - muntah - diare berdarah	5	Antibiotik * dialisis	10	Pulang
6.	M	P	5,5	1994	- demam - batuk-pilek - muntah - sakit perut	14	PRC FFP	20	Pulang
7.	GS	L	1	1994	- demam - diare	14	Antibiotik * dialisis	6	Meninggal
8.	R	P	5	1995	- pucat	11	Antibiotik PRC FFP * dialisis	30	Meninggal
9.	AM	L	5,5	1996	- demam - diare - batuk	10	Antibiotik PRC FFP Trombosit	11	Pulang

Dari data tersebut tampak bahwa rata-rata hanya 1 kasus per tahun di antara 2.500 kasus yang dirawat per tahunnya. Angka ini sangat kecil bila dibandingkan dengan laporan dari kepustakaan luar negeri seperti di Argentina dengan 250

kasus per tahun dengan insidens sebesar 22/100.000/tahun pada anak berusia kurang dari 5 tahun⁶. Laporan kasus dari kepustakaan dalam negeri sampai sejauh ini juga sangat jarang, hanya ditemukan 1 sampai 2 kasus^{7,8}.

Distribusi umur juga berbeda dengan laporan berbagai kepustakaan luar negeri yang menyatakan bahwa umur penderita SHU berkisar antara 2-52 bulan (kurang dari 5 tahun)⁶, sedang data pada tabel 1 menunjukkan hanya satu di antara 9 kasus yang berumur di bawah 5 tahun.

Gejala Prodormal

Gejala prodormal yaitu gejala yang mendahului gejala trias (anemia hemolitik, trombositopenia dan gagal ginjal) pada laporan ini sebagian besar berupa demam (8 kasus) dan muntah (5 kasus). Batuk pilek 3 kasus dan diare pada 4 kasus, 1 orang di antaranya dengan diare berdarah; sakit perut, pucat dan ikterus (masing-masing 2 kasus). Sakit kepala dan penurunan kesadaran hanya ditemukan masing-masing 1 kasus. Gejala prodormal yang ditemukan pada laporan ini berbeda dengan penemuan Rowe dkk dari Kanada⁹ yang menyebutkan bahwa gejala prodormal SHU tersering ialah diare (95%), diare berdarah (74%), muntah (67%), demam (32%) dan kejang (10%), 90% di antara gejala tersebut muncul dalam 11 hari sebelum gejala trias ditemukan.

Gejala diare dan diare berdarah sering dihubungkan dengan infeksi mikroorganisme yang tergolong *Shiga-like toxin-producing organism* seperti *Shigella* dan *Escherichia coli*. Beberapa strain *E.coli* memproduksi enterotoksin dan sitotoksin. *Verotoxin* atau *Verocytotoxin* adalah sitotoksin yang dapat membunuh sel vero secara *in vitro*. *Verotoxin-1* dan

verotoxin-2 tergolong *Shiga* serupa dengan *shiga-toxin*. Kuman *E.coli* yang menghasilkan toxin ini disebut *cytotoxin-producing E.coli* (= VTEC), *SLT-producing E.coli* (SLT-EC) dan *enterohemorrhagic E.coli* (EHEC)⁴. Meskipun biakan tinja tidak dapat dilakukan pada kasus dalam penelitian ini, tampaknya kasus yang ditemukan tidak berhubungan dengan *shiga-like-toxin* karena hanya satu di antara 9 kasus yang disertai diare berdarah.

Gambaran Klinik Fase Akut

Data gambaran klinik fase akut yang menyertai gejala trias SHU tertera pada Tabel 2. Semua pasien menderita demam dan pucat yang menandakan keadaan sakit berat. Perdarahan ditemukan pada 5 kasus, gangguan kesadaran pada 4 kasus, hepatomegali pada 5 kasus. Hipertensi ditemukan pada 3 kasus sedangkan kejang hanya pada 1 kasus. Oliguria cukup menonjol (6 kasus) sedangkan anuria hanya pada 1 kasus. Gambaran klinik yang ditemukan pada seri kasus ini hampir sama seperti gambaran klinik SHU yang dilaporkan oleh Srivastava di India Utara¹⁰ yang menemukan gejala demam, pucat, gangguan neurologik, hipertensi dan oligoanuria pada sebagian besar kasusnya. Gejala demam dan gangguan neurologik (penurunan kesadaran dan kejang) yang cukup mencolok pada penelitian ini kiranya dapat dipakai sebagai petunjuk tambahan penunjang diagnostik SHU seperti yang dikemukakan oleh Levin dan Barrat¹.

Tabel 2. Manifestasi Klinis Pasien SHU.

NO	NAMA	KESADARAN	KEJANG	DEMAM	HIPERTENSI	PUCAT	PERDARAHAN	EDEMA	DIURESIS
1.	TA	-	-	+	+	+	+	+	Oliguria
2.	J	+	-	+	-	+	-	-	Oliguria
3.	NW	-	-	+	-	+	-	-	Oliguria
4.	H	+	-	+	+	+	+	-	Oliguria
5.	RP	-	-	+	-	+	+	-	Oliguria
6.	M	+	-	+	-	+	+	-	Normal
7.	GS	-	-	+	-	+	-	-	Amuria
8.	R	+	+	+	+	+	-	+	Oliguria
9.	AM	-	-	+	-	+	+	-	Normal

Hasil Laboratorium

Semua kasus menunjukkan tanda anemia hemolitik, trombositopenia dan peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum (Tabel 3). Kelainan laboratorik tersebut tidak selalu muncul pada saat bersamaan pada awal penyakit. Kadar hemoglobin darah berkisar antara 3,7 g/dl, 9,7 g/dl yang menandakan anemia yang cukup berat. Lekositosis (jumlah lekosit > 10.000/ml) didapatkan pada 6 kasus yang menggambarkan kemungkinan infeksi sebagai gejala awal yang mencetuskan

SHU. Peningkatan hitung lekosit darah merupakan salah satu faktor risiko beratnya penyakit yang diderita di samping beratnya gejala prodormal yang mendahului gejala klinik akut SHU⁹. Tanda asidosis metabolik cukup menonjol pada seri kasus yang dilaporkan ini (8 dari 8 kasus yang diperiksa). Sebagian penderita mengalami asidosis metabolik terkompensasi dengan pH di atas 7,3. Gambaran analisis gas darah yang ditemukan umumnya sejalan dengan beratnya gagal ginjal yang diderita.

Tabel 3. Gambaran Hasil Laboratorium Pasien SHU.

No.	Nama	Hb G/dl	Leko/ μL	Trom bosit/ μL	Hemo lisis	Ureum/ mg/dl	Krea tinin mg/dl	pH	HCO ₃ meq/l	BE meg/l	Na meq/l	K meq/l
1.	TA	6,6	6.950	21.000	++	97	6,63	0	0	0	138	4,3
2.	J	6,5	26.400	29.000	++	112	1,2	7,3 41	17,0	-6,8	0	0
3.	NW	8,8	18.800	71.000	++	69	0,89	7,3 31	15,4	-9,3	135	3,6
4.	H	8,1	27.000	75.000	++	358	16,0	7,2 46	8,5	-16,9	120	5,9
5.	RP	9,7	4.700	25.000	++	216	7,5	7,3 99	18,3	-5,2	141	6,5
6.	M	8,6	4.600	4.000	++	152	1,74	7,4 47	19,8	-8,4	117	2,9
7.	GS	7,8	10.800	68.000	++	94	5,47	7,2 73	7,6	-18,7	124	3,8
8.	R	8,5	11.400	57.000	++	250	9,60	7,2 10	7,0	-19,8	117	5,4
9.	AM	3,7	32.200	24.000	++	166	1,2	7,4 47	18,1	-5,7	117	4,3

0 = tidak ada data.

Gambaran urinalisis pada umumnya abnormal: Proteinuria ditemukan pada 8 kasus, sedangkan hematuria (mikroskopis maupun makroskopis) ditemukan pada 5 kasus (Tabel 4). Lekosituria ditemukan pada 2 kasus dan kedua kasus tersebut terbukti menderita infeksi saluran kemih (kasus no.6 dan 8).

Terdapatnya proteinuria atau hematuria disertai peningkatan kadar ureum dan kreatinin darah menunjukkan kerusakan ginjal akut yang nyata. Hal serupa juga ditemukan oleh Lopez dkk dalam penelitiannya di Argentina⁶. Beratnya kerusakan ginjal merupakan penyebab utama kematian pada SHU.

Tabel 4. Gambaran Hasil Urinalisis Pasien SHU.

NO	NAMA	PROTEIN	LEKOSIT / HPF	ERITROSIT / HPF
1.	TA	2+	1--3	15--20
2.	J	1+	3--4	0
3.	NW	2+	3--4	0--1
4.	H	2+	3--4	2--3
5.	RP	1+	2--3	15--20
6.	M	1+	PENUH*	PENUH*
7.	GS	1+	3--4	0
8.	R	2+	16--18**	15--20**
9.	AM	2+	3--5	15--20

* Pasien no. 6 : biakan urin : *Serratia Liquefaciens* > 200.000/ml

* Pasien no. 8 : biakan urin : *Pseudomonas Sp* > 100.000/ml.

Gambaran Klinis Pasien SHU

- ◆ Umur : 1--12 tahun (rerata : 7,1 tahun)
- ◆ Sex : lelaki : perempuan = 5 : 4
- ◆ Lama prodromal : 3--14 hari (rerata : 8,8 hari)
- ◆ Lama sakit : 6--56 hari (rerata : 17,6 hari)

Gejala Prodromal

- ◆ Demam : 8 / 9
- ◆ Sakit kepala : 1 / 9
- ◆ Batuk-pilek : 3 / 9
- ◆ Pucat : 2 / 9
- ◆ Ikterus : 2 / 9
- ◆ Sakit perut : 1 / 9
- ◆ Muntah : 5 / 9
- ◆ Diare : 3 / 9
- ◆ Diare berdarah : 1 / 9
- ◆ Penurunan kesadaran : 1 / 9

Gejala Klinis Fase Akut

- ◆ Penurunan kesadaran : 4 / 9
- ◆ Kejang : 1 / 9
- ◆ Demam : 9 / 9
- ◆ Hipertensi : 3 / 9
- ◆ Pucat : 9 / 9
- ◆ Pucat : 2 / 9
- ◆ Hepatomegali : 5 / 9
- ◆ Perdarahan : 5 / 9
- ◆ Edema : 2 / 9
- ◆ Meninggal : 4 / 9
- ◆ Relaps (?) : 1 / 9

Hasil Laboratorium

- ◆ Asidosis metabolik : 8 / 9
- ◆ Lekositosis : 6 / 9
- ◆ Hiperkalemia : 2 / 9
- ◆ Hiponatremia : 6 / 9
- ◆ Proteinuria : 8 / 9
- ◆ Bilirubinuria : 2 / 9
- ◆ Lekosituria : 2 / 9
- ◆ Hematuria : 5 / 9

Gambaran Patologi Anatomi Ginjal

Biopsi ginjal perkutan hanya dapat dilakukan pada 2 kasus yaitu kasus no. 1 dan no. 8. Pada kasus pertama didapatkan pelebaran dan penebalan dinding kapiler, glomerulus hiperseluler dengan sebukan sel polimorfonuklear, simpai Bowman tidak menebal, atrofi tubulus serta sebukan sel radang menahun pada interstitium. Gambaran patologi anatomik yang ditemukan sesuai dengan gambaran SHU.

Pada kasus no. 8 juga ditemukan pelebaran dinding kapiler dan terdapat *double outline*. Beberapa glomerulus menunjukkan gambaran bulan sabit seluler. Lumen tubulus berisi eritrosit, interstitium sembab. Pada dinding arteri dan arterioli terdapat pembengkakan subendotel. Gambaran histopatologik yang ditemukan juga sesuai dengan gambaran SHU.

PENANGANAN DAN PERJALANAN PENYAKIT

Pengobatan pada SHU bersifat suportif ditujukan terhadap masalah yang timbul⁹, misalnya terapi cairan dan elektrolit, pemberian suspensi eritrosit pada anemia, antibiotik terhadap infeksi dan pengobatan konservatif ataupun dialisis untuk mengatasi gagal ginjal. Pemberian obat-obatan seperti heparin, plasmaferesis, vitamin E dosis tinggi dan sebagainya belum menunjukkan hasil yang memuaskan⁹. Hasil pengobatan pada seri kasus ini kurang menggembirakan; di antara 5 kasus yang mendapat terapi dialisis peritoneal, 4 orang di antaranya akhirnya meninggal. Srivastava dalam penelitiannya juga melaporkan mortalitas

yang tinggi (60%). Mortalitas sangat berhubungan dengan berat serta lamanya menderita gagal ginjal¹⁰.

Di antara 5 orang penderita yang hidup dan pulang untuk berobat jalan, 1 orang mengalami kekambuhan (relaps) setelah 1,5 tahun perawatan pertama (kasus no. 3). Dalam kepustakaan disebutkan bahwa kekambuhan dapat terjadi pada kasus dengan faktor genetik yang bersifat autosom resesif⁴. Sayang sekali semua pasien yang pulang tidak datang kontrol ke poliklinik, sehingga keadaan akhir mereka tidak diketahui, dengan demikian prognosis jangka panjang tidak dapat ditentukan.

Berdasarkan data yang diperoleh berupa angka kejadian yang rendah, umur saat menderita sebagian terbesar di atas 5 tahun, gejala prodromal yang umumnya tidak didahului oleh diare berdarah yang dikaitkan dengan infeksi oleh *shiga-like toxin-producing organism* serta angka kematian yang cukup tinggi maka dapat diperkirakan bahwa kasus-kasus SHU yang dilaporkan ini tergolong dalam bentuk sporadik (atipik), berbeda dengan kasus yang dilaporkan di luar negeri seperti Argentina⁶ maupun India bagian Utara¹⁰ yang lebih banyak tergolong SHU tipe epidemik (tipikal) dengan prognosis yang cukup baik.

DAFTAR RUJUKAN

1. Levin M, Barrat TM. (1984). Hemolytic uremic syndrome, Arch Dis Child. 59:397-400.
2. Van Dyck M, Proesmans W, Depraetere M. (1988). Hemolytic uremic syndrome in childhood: renal function ten years later. Clinical Nephrol, 29:109-112.

3. Kaplan SB, Levin M, de Chadaverian JP. (1992). The hemolytic uremic syndrome. Dalam: Edelmann CM, Bernstein J, penyunting. *Pediatric Kidney Disease* vo.2 Boston: Little Brown and Company, 1383-1406.
4. Kaplan SB, Cleary TG, Obrig TG. (1990). Recent advances in understanding the pathogenesis of the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 4:276-283.
5. Jernigan SM, Waldo FB. (1994). Racial incidence of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 8:545-7.
6. Lopez EL, Contriani MM, Devoto S, De Rosa MF, Grana MG, Aversa L, Gomez FH, Genero MH, Cleary TG. (1995). Incomplete hemolytic uremic syndrome in Argentinean Children with bloody diarrhea. *J Pediatr*, 12:364-7.
7. Bahrin D, Bahar A, Enggar S. (1986). Sindrom uremik hemolitik. Dalam: Singadipura BS, Widjaja J, Sekarwana N, penyunting. *Simposium Nasional Nefrologi Anak III Bandung*, 89-116.
8. Setiati TE. (1992). Sindrom hemolitik uremia. Dalam: *Simposium Nefrologi Anak V dan Simposium Nasional Pediatri Gawat Darurat II*, Medan, 7.1-7.10.
9. Rowe CP, Orrbine E, Wells GA, Mc Laine PN. (1991). Epidemiology of hemolytic-uremic syndrome in Canadian children from 1986 to 1988. *J Pediatr*, 119:218-24.
10. Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A, Vasudev AS. (1991). Hemolytic uremic syndrome in northern India. *Pediatr Nephrol*, 5:284-8.